

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-070815
(43)Date of publication of application : 01.05.1982

(51)Int.Cl. A61K 9/64
// A61K 37/54

(21)Application number : 55-146362

(71)Applicant : FUROINTO SANGYO KK

(22)Date of filing : 21.10.1980

(72)Inventor : MOTOYAMA SHIMESU
SATO SATORU
UMEDA SEIICHI
YASUMI HIROTSUNE
SUDO EMIKO
TSUJINO TAKUCHI

(54) ABSORPTION IMPROVER

(57)Abstract:

PURPOSE: An absorption improver that is made by dispersing a solid medicine hard soluble in water in oil and filling small capsules with the dispersion or by combining every resultant capsule with digesting enzymes, thus showing high absorption by oral administration.

CONSTITUTION: A solid medicine hard soluble in water such as ethyl estradiol, riboflavin butyric ester or ubidecarenone is dispersed in oil and filled in capsules of less than 3mm diameter to give the objective absorption improver. Or the resultant capsules are combined with a group of digesting enzymes including pancreatin and others, for example, the capsules are coated with the enzyme group on the surface or a mixture of the capsules and enzyme powders is enclosed in larger capsules.

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-70815

⑫ Int. Cl.³
A 61 K 9/64
// A 61 K 37/54

識別記号

厅内整理番号
7057-4C
7138-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)5月1日
発明の数 2
審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑭ 吸収改善製剤

⑮ 特 願 昭55-146362

⑯ 出 願 昭55(1980)10月21日

⑰ 発明者 本山示

東京都新宿区高田馬場2丁目13
番2号フロイント産業株式会社
内

⑱ 発明者 佐藤哲

新宿市高田馬場2丁目14番2号
フロイント産業株式会社内

⑲ 発明者 梅田誠一

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社

内

⑳ 発明者 八隅哲恒

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

㉑ 発明者 須藤恵美子

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

㉒ 出願人 フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号

㉓ 代理人 弁理士 堀正雄

最終頁に続く

引 説 部

① 本発明の名称 吸収改善製剤

② 特許請求の範囲

1 水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれを粒径3mm以下のかぶセル化してなる吸収の改善された製剤。

2 水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれをカブセル化したものと消化酵素を含有する酵素組合せを各製剤単位に組み込みてなる吸収改善製剤。

③ 発明の詳細な説明

本第1及第2発明は吸収の改善された製剤に関するものである。特に詳しくは第1発明は水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれを粒径3mm以下のカブセル化してなる吸収の改善された製剤に関するものである。第2発明は水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれをカブセル化したものを消化酵素を含有する酵素組合せを各製剤単位に組み込みてなる吸収の改善された製剤に関するものである。

上記のアブラ類とは油脂、脂肪(リグニド)、蠟、猪油若しくは鶏油又はこれらの混合物を意味し全て水に不溶又は難溶の物質である。このアブラ類に纏する物質には多くの植物油、若しくは植物油類の如く常温にて液状のものが多いが、油、麻油(ラード)、牛脂(ヘント)の如く常温にて固体のものもある。本製剤の製造面及び消化管内における吸収の面から常温において液状のものが好ましい。

前記の分散とは固形薬剤をアブラ類に分子分

散発する又は微粒状に分散せしめることを意味する。

本第1発明に適用するカプセルは小型のものであるから、実際上球形又は球形に近い形のものが使用される。前述の包装とはカプセルの裏袋又は袋体を意味する。

又前述の消化酵素とは消化管中ににおいて食事を消化する機能を有する酵素であつて、ペプシン、トリプシン、アミラーゼ、リバーゼ等がその代表的なものである。一般に消化酵素はこれらの製造販売別に動物性酵素、植物性酵素、微生物性酵素に分類される。なか本記の「消化酵素を含む球形薬剤」の代表的な薬剤は動物性酵素のパンクレアチンでもり、本第2発明の好ましい酵素群である。なか、パンクレアチナーゼアミラーゼ、プロテアーゼ、リバーゼ等の酵素が含まれる。

前述のカプセル化とは糊カプセル、ソフトカプセル又はシームレスミニカプセル等に充填することを意味する。その場合のカプセルの材料

にはゼラチンを主体としたものの他の耐水性成分を主体としたものを使用することも出来る。又このカプセル化技術マイクロカプセル化も含まれる。

又前述の「各製剤単位に組込み」の意味はカプセルと酵素群とを製剤単位（製剤が薬剤であれば、その各製剤が製剤単位であり、製剤がカプセル群であれば各カプセル群が製剤単位である）中に併存させることである。但し薬剤単体と酵素群を直接接触せしめないのが好ましい。具体的には薬剤をアブラ類に分散せしめ、これをカプセル化したものとの表面に酵素群をコーティングしても良いし、又更にその表面をコーティングしても良い。又糊剤をアブラ類に分散せしめこれをシートレスミニカプセル化し、とのミニカプセルと酵素群の粉末をやゝ大型のカプセルに混合して充填して製造することも出来る。

本第1及び第2発明の目的は次に述べる形状薬剤の吸収を高めた新規な製剤を提供することにある。

本第1発明の効果は以下述べる実験例で明らかにあり、内服した場合に血中濃度曲線下面積（AUC）が大きくなるに相当する曲線面積のバイオアベイラビリティを著しく高める点にある。又本第2発明の効果は、本第1発明の薬剤に消化酵素を含む酵素群を併存させることによりその効果を一層高める点にある。

従来から薬剤を油に溶解又はコロイド状に分散せると、糞便の消化管内壁又は皮膚又は粘膜からの吸収が促進されるということが知られていて、その様な技術が市販されている。

本発明者等はニビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化した製剤がニビキノンの従来の製剤に比し内服後のAUCが高くバイオアベイラビリティの優れていることを見出し、更にその場合カプセルの粒径を3mm以下にするか効果が一層と認められることを確認した。この発明は着々出願人により特許第55-111813として特許出願されている。

本発明者等はその更なる研究を行なった結果、

各種の水に難溶性の固形薬剤をアブラ類に分散したものを粒径3mm以下のカプセルに充填した製剤が該製剤をアブラ類に分散したものを泡盛のサイズのカプセルに充填した製剤に比し、内服後のAUCが格段に大きいことを見出し本第1発明に到達した。本発明者は更に上記第1発明の製剤を消化酵素と共に併存せしめることにより、より第1発明の効果が更に確実化することを見出しそれを示すとして不第2発明を発表した。

本第1発明の発明は前記請求の範囲第1項に記載の通り、「水に難溶性の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれを粒径3mm以下のカプセルに充填してなる吸収改善製剤。」である。又本第2発明の発明は前記請求の範囲第2項に記載の通り、「水に難溶性の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組み込みてなる吸収改善製剤。」である。

一般に水に難溶性の固形薬剤は製油法がある。従つて水に難溶性の固形薬剤の粉末を液状のアブラ

脂と配合（アフラ類が薬剤で油体の場合は加温して溶解とする）して溶解し溶媒剤のアフラ類分散系を得ることが出来る。

この様にして得られる水に難溶の油形剤剤部分を濃縮せしめ、直径 3 mm 以下のカプセルに充填した本第 1 発明の製剤のバイオアベイタビリティが優れてたものであることは本発明者等によつて始めて見出された。この製剤のバイオアベイタビリティが高い理由は次の如く説明することが出来る。

アフラ類は一般に表面張力が大でこれを消化管内において乳化する為には、すなわち機械的に細分化することが必要である。経口投与された油は胃及び腸において、それらによる攪拌作用を受けて細分化される。然しながら、この攪拌作用は機械による攪拌に比して弱い。その結果、食事の油もこれを持ち運ぶまま経口投与すると、殆んど消化されずに糞中に排泄されることがしばしばある。従つて、水に難溶の油形剤剤を分散したアフラ類を頸小カプセルに充填し

た製剤を経口投与すれば、予備的長アフラ類を細分化したこととなり、所入又は老人の歯に粗糸やリバーゼの分散が少く且度及び腸の攪拌作用が弱くてもアフラ類の乳化が順調に行われ、それに伴つて該剤が良く吸収されると考える。実際、本発明者は直径 3 mm 以下のカプセルにアフラ類を分散した製剤が特に患者を AUC 上昇効果を有することを見出した。

なお、同一種の油について、その粒子の径を小さくすることによりその表面積が加速的に増加し、消化されやすくなることからも上記の推論が容易に理解される。

本第 2 発明では消化酵素を含む酵素剤が併存するのでアフラ類の乳化が更に促進される。その結果、第 1 発明以上に高いバイオアベイタビリティを示すものと考えられる。

前述の如く一般に水に難溶の油形剤剤は油相性があるので、アフラ類に難溶の油とせられ分散をせることが出来る。然し本第 1 及び第 2 発明の効用を十分に發揮させる場合には水に難溶の

油形剤剤となるべく我が社の大きなアフラ類を選んで該剤剤の分散系をつくることが好ましい。次の第 1 表は該剤の水に難溶の油形剤剤について難溶剤とそれぞれ特に難溶性が大きい難溶剤を容易に溶解するアフラ類の名前を列記させて表したものである。

第 1 表

水に難溶の油形剤剤名	アフラ類の名称
エナルエストラジオール	ゴマ油
リポクラビン難溶ニステル	天然油
コビデカルメノン [C ₆ H ₁₂]	ホホバ油
カンマークリゾノール	頭髪油エステル
フルフェナゾンエナンテート	ゴマ油
アミノ安息香酸エステル	オリーブ油
リドカイン	植物油
エセリトール	カツシヤ油
フェニルプロパンール	オリーブ油
ゲファルナート	植物油
シクロコマール	植物油

なお、一部第 1 表の薬剤とダブルルが水に難溶で油相性を有する薬剤を例示すると次の如きものがある。

エルガカルシフェロール [V.D₂]、コレカシフェロール [V.D₃]、ブログステロン、エナンチオテストステロン、ブロビオシゲテストステロン、メチルテストステロン、エカルニストラジオール、4-カシル [4-E-カシル]、トコフェロール、ハロタン、フィトナジオノン [V.K₁]、リボフタビン溶液エステル、酢酸トコフェロール、ブロクワジン、ニフジビン、イントマタシン、ジビリダモール、ヨーリモオン [Liq.], トリカブリリン [Liq.]、ニコチン酸トコフェロール、オキシフェノンバタジン、フルフェナジンエナンテート、アミノ安息香酸エテル、リドカイン、エセリトロール、エトログリセリン、タロワイブレート [Liq.], フェニルプロパンール、リノール油 [V.F.]、ベンゾナテート、ヒマシ油、クレオゾート [Liq.], クアイヤコール [Liq.], ジメチルポリシロキサ

ト [V.I.], ビタミン A、シクロタッカル、オキサトレノン (V.K₂), メンデル、リボフラビン等トライカレート (V.B₁)、リボフラビントライエカルボート (V.B₁)。

次に本第 1 及び第 2 発明の背面法につき説明を廻す。水性溶液の細胞系剤の粉末を糊えはれ油漬に加えて攪拌し分散せしめる。アラゲが糊えはラードの如く常温で固体の場合には溶解して液体でお湯の粉末を加えて攪拌して分散せしめる。次にかのようにして調製した分散液をカプセル化して本第 1 発明の乾剤を調製する。

本第 1 発明のカプセルは粒径 3 mm 以下であるから定義問題として通常の箱カプセルやノントカプセルで觀察するのは困難で、所詮シームレスミニカプセルを使用するのが好ましい。この方法で分散液をカプセルに充填する直以下述方法による。なお第 2 発明の場合はカプセルのサイズに特に規定はないので通常の箱カプセルやソフトカプセルを使用して通常の方法により充

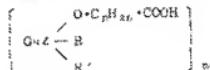
填することも出来るし又以下述べる方法を採用することも出来る。

シームレスミニカプセル化実験するには供えられた日本製オランダ製のクローベックク・マーク II カプセル機器 (大坂市大坂区天神橋 7-1-10 大阪版色ビル) 及び会社ミニチュア・ヒューリイデイング (GLOBEX INTERNATIONAL LIMITED 製) にかけ被膜液としてゼラチン水溶液を使用する。この実験の運作を以下図によつて説明すると、先づ上記のクローベックク・カプセル機器に上記の分散液と加熱したゼラチンの水溶液を仕込み、熱封ガンド (Hot Seal Gun) とアーチ瓦缶をシンクロナイズ (synchronize) して、分散液を内包した球状ゼラチンカプセルを冷封油浴中に落す。該カプセルの膜を発育するゼラチンは所詮されて固形化する。カプセルは表面する油と共に油漬の上に発育されこの面で油が分散された極カプセル登録出に供する。また分散液の分散膜がヘッドやラードの如き固形の場合には分散膜を加熱して液状として上記と同じ処理をする。

本第 1 及び第 2 発明においてカプセル化する場合カプセルの素材としてはゼラチン以外の高分子物質を使用することも出来る。例えばヒドロキシプロピルメチルセローズ、ブルラン、アラビアコム、ヒドロキシプロピルセルローズ、カリビニールアルコール、ポリビニールビロイドン及びカゼイシン、セルローズアセテートフタレート、エチルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズフタレート、オイドランジット E (西池ヒームフーマー社製)、MPP (田辺製薬)、ABA (三共製) 等の高分子のコーティング被膜剤が相用出来る。

上記の如く製造された本第 1 発明の油漬をそのまま経口投与してその効力を発揮せることも出来るが、更に消化酵素を含有する酵素剤をコーティングしその効力を発揮せらるることが出来る。酵素性コーティングに使用する酵素性物質としては一般の酵素性物質、即ち、合成高分子物質が挙げられる。特に合成高分子物質が挙げられると、常に合成高分子物質が過剰

している。例えば、ハイドロカシブロビルメチルセルロースフタレート (HMCAP)、セルローズエチセテートフタレート (CAP) 及び一般式



(式中 B は $C_6H_4O_2$ なるセルローズの無水グルコースの直鎖骨格を示し、n は 1~7 の整数、R、R' は同じでも異なるよくエーテル基、エヌテル基又は OH 基を示す) で表わされるカルボキシアルキルセルローズ清連体である。

上記のエーテル基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ハイドロプロポキシ基等の如くグルコース部位骨格とエーテル結合する基を意味する。又エヌテル基とはカルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基等の如くグルコース部位骨格とエヌテル結合する基を意味する。従つて上記の一般式で表わされるカルボキシアルキルセルローズ清連体には、カルボキシエチルセルロースアセテート、カル

ボセンエヌカルセドロキシプロピルセルローズアセテート、カルボキシメチルエヌカルセルローズ、カルボキシブチルエチルセルローズ、カルボキシブチルメチルセルローズ等が含まれる。

この低粘度生物質としては、オイドラジント(Oildrige)、レタロス、メチルアクリレート・メタクリル酸共聚合体(MEM-OS)等のビニル類で成るした高粘度カルボキシ基を有する多聚物性高分子物質が用いられる。

本第2発明の製剤を製造するには、例えば上記第1発明と同様に水に難溶の凹形剤をアラブ類に分散した分散系をカプセル化したカプセルの表面に消化酵素を含む酵素液をコーティングするか又は該カプセルを消化酵素を含む酵素液と共に他のカプセルに充填して製剤する。上記の消化酵素を含む酵素群は前述の通りパンクレアチンが好適である。

本第1及び第2発明に使用するアンタ類については既に述べたが、更に具体的に説示すると次の通りである。

植物油脂としてはココ油、菜種油、猪脂油、大豆油、ラバヤ油、オリーブ油、ヤシ油、バーム油、植物精油としては、キヤウエ油、タイマ油、シンナモン油、スペアミント油、ペパーミント油、ソノ油、ニーカリ油、動物油脂としては魚油、牛脂、豚脂、羊脂、豚膏(リボイド)としては中性脂肪、リン脂質、棕櫚質、ロウ、ステロイド、カラチノイド、ナルベン油、並油としては硬脂パラフィン等である。

次に実施例4にその実施例について試験結果等を説明し本第1及び第2発明とその効果を具備的に説明する。

実施例1

$C_{18}Q_{10}$ （ニビダカルノン）粉末1.0%を精製ヘリオトカリオトミーカルボン1.0%の混合液に溶解した。胸ゼラチン1.0%，アラビアゴム水3.5%を精製水に加温しながら徐々に溶解しゼラチン溶液を調製した。以上2種類の液を第1調和すグローベックス・マークIIカプセル被覆機に付込み同機によつて粒径1mmの球状シームレスミニカプセルを得た。このカプセル中の $C_{18}Q_{10}$ の含量は5重量%であつた。

胸上部のミーカルボンはシンケイ科の植物より抽出され、スペアミント油及びペパーミント油中に存在し、又セリ科の植物より抽出されるキヤウエ油中に無性体のミーカルボンが存在する。化学式は $C_{18}H_{34}O$ で無色又は無色の液体で、スペアミント油の如き匂いを有す。比重が0.950±2.5%±2.5%で、沸点が23.0で、引火点9.2℃、アルコール、エーテル、クロロホルム等溶けぬ。水に不溶であり、前述のアンタ類の一様である。カルボンはニビダカル

に対しても大きな溶解度を有す。

実施例2

熊蜜リボンフラン5.0%を精製オリーブ油3.0%に溶解した。別に実施例1に使用したものと同じゼラチン水溶液を加温し、この液を4.0℃に保ちつつ上記のオリーブ油の液と共に第1調和すグローベックス・マークIIカプセル被覆機に付込み同機によつて粒径1mmの球状シームレスミニカプセルを得た。このカプセル中の熊蜜リボンフランの含量は1.2.5重量%であつた。

実施例3

アミノ安息香酸エチル1.0%を精製オリーブ油1.20%に溶解した。この液を3.5℃に加温し、測定実施例1に後出したものと同じゼラチン水溶液を加温し上記液と次に第1調和すグローベックス・マークIIカプセル被覆機に付込み、粒径1mmの球状シームレスミニカプセルを得た。このカプセル中のアミノ安息香酸エチルの含量は5.0重量%であつた。

実施例4

ハルミナン酸クロラムフェニコール 2.0% を複製ミクリオール B 1.2 (西独ダイナミントノーベル社製) 5.0% と精製ゴマ油 4.0% の混合液に加熱して溶解した。この溶液とアセト酢酸 1% を使用したものと同じセラチン水溶液を約 40 ml に残りつつ、第 1 液に水すグローベックス・マークⅡ被覆液にかけ、粒径 1.5 mm の球状シームレスミニカプセルを製造した。この製造液にはハルミナン酸クロラムフェニコールが 7.0 mg/ml 含まれていた。

実施例 5

実施例 4 で製造したハルミナン酸クロラムフェニコールを含んだ球状ミニカプセルに、別に適し運動型コーティング遮蔽装置（フロイント遮蔽式丸丸）を用いて、約 1.5 mm の粒径に溶解したハンクレアテン球形装置を組合せし、この混合物を能力 A セル（セラチン酸カプセル）に 3.0 g 各々充填した。このカプセルは 1 カプセル当たりハルミナン酸クロラムフェニコール

1.25 mg 含まれていた。

上記の実施例 4 及び実施例 5 の効力を検定する為に、これら 2 種の製剤及び对照剤即ちのハルミナン酸クロラムフェニコール製剤（ハルミナン酸クロラムフェニコール粉剤を適量のカプセルに充填した製剤）A、B 及び C を用いて次の臨床試験を行つた。即ち、成人口服男子 10 人に C 2.50 mg / 4.00 g 投与し、投与後の血中濃度を経時的に測定した。結果を第 2 図に示した。このグラフより、本発明の製剤が市販の品に比し AUC が大きくバイオアベイラビリティの高いことがよく理解される。又本第 2 発明の製剤が本第 1 発明のものより一層バイオアベイラビリティの良好な事が分かる。

実施例 6

実施例 1 で製造した C-Q₁₀ を含んだ粒径 1 mm の球状シームレスミニカプセルを被（芯物質）として適心運動型コーティング遮蔽装置（フロイント遮蔽式丸丸社製）を用いてハンクレアテンを仕込み量に対して 3.9 倍量を表面に被覆した後、

更にその上に糊剤性コートを行なつた。この際の糊剤性コート液の割合はカルボキシメチルエチルセルロース（CMC）8 部、トリアセテン 0.8 部、糊化メチレン 4.5.2 部、エタノール 4.8 部（部は重量部を意味する）。以下の記載においても同様。J で仕込み量に対して CMC を約 2.0 倍量とした。得られた製剤は殆ど崩壊試験法の糊剤性製剤に適合し、かつ経時的変化の少ないものであつた。この製剤の C-Q₁₀ の含量は 2.5 mg/ml であつた。

実施例 7

実施例 1 で得た C-Q₁₀ を含んだ球状カプセルに、別に適心運動型コーティング遮蔽装置（フロイント遮蔽式丸丸社製）を用いて約 1.5 ml の粒径に溶解したハンクレアテン球形装置を重ねし、既カプセルに 2.0 g 各々充填した。この製剤 1 カプセル中に C-Q₁₀ が約 5 mg 含まれていた。

比較例 1

C-Q₁₀ 1 ミリモルカレノン 1 部を精製大豆油 1.5 g とミカルボン 1.0 g の混合

液に溶解し、別にセラチン 4.5 部、グリセリン 5 部、精製水 5.0 部を加温しながら溶解した（丸丸 1）。更にメチルアクリレート・メタクリル酸共重合体（MPM-DS）8 部を 3 倍量多段液ナトリウム水溶液 9.2 部に溶解させたものを調製した（丸丸 2）。

上記丸丸 1 と丸丸 2 の液を 9.5 对 5 の割（容積比）で混合したものをカプセル用基剤として平板法にて約 0.6 mm のセラチンシートを調製した。このシートの凹みの中に先に調製した C-Q₁₀ の溶液 2.50 mg を注ぎ入れ、この上に別のセラチンシートをのせわくをかけ、圧延機にかけて直径 8 mm の既カプセルを製造した。この 1 カプセル中に C-Q₁₀ が約 1.0 mg 含まれていた。

実施例 8

C-Q₁₀ 1 部をミカルボン 1.0 g 、精製大豆油 1.5 g の混合液に溶解した。この溶液と実施例 1 で製造したものと同じセラチン水溶液を約 4.0 ml に残りつつ、第 1 液に水す。

第 2 表

実施例と後の経過時間(ト)

に対する CoQ_{10} の血中濃度

(pp / dL)

経過時間	0	2	4	6	8	12	24
実施例 1	0.964	1.982	3.899	8.521	29.12	26.25	19.18
実施例 6	0.811	2.541	4.695	4.502	4.201	3.917	3.042
実施例 7	0.971	2.802	4.561	4.295	4.111	3.853	2.894
比較例 1	0.955	1.592	2.202	3.061	21.76	15.02	10.31
実施例 8	0.969	1.804	4.551	2.401	2.633	2.499	1.657
対 照 1	0.305	0.494	0.471	0.435	0.419	0.475	0.291
対 照 2	0.998	1.126	2.156	2.080	0.881	0.750	0.800

第3図の血中濃度曲線から明らかな通り本明の実施例群が対照より AUC (血中濃度曲線下面積) が大きくなることが認められる。また、後述する第3表の AUC で、粒径の異なる実施例 1 (粒径 1 mm) と比較例 1 (粒径約 8 mm) に約 1.5 倍の差が認められた。また、実施例 8 (粒径 2.8 mm) と比較例 1 においても約 1.4 倍の差が認められた。

認められた。実施例 1 と実施例 8 との間に AUC に有意差は認められなかつた。

実施例 1 、 比較例 1 及び実施例 8 間は同一過剤を用いた。測定粒径の製剤についての CoQ_{10} の吸収挙動である。従つてこれらの間の有意な差はカプセルの粒径及び同一休積における表面積の差が吸収の良否に関与したものと考えられる。

従来より各ノットカプセルの製法である平板法やローラー法では、膜の出来る実用範囲より、油溶 7 ~ 8 mm 級の粒径のものが多く、従つて製品も殆んどがこの大きさのものであつた。実施例に記載した通り、廣下法であるシームレスカプセル法や近年発達して来たマイクロカプセル法を利用することでより粒径 3 mm 以下のカプセルも容易につくることが出来ぬ。

次に、実施例 1 に対し実施例 6 及び実施例 7 はその血中濃度曲線から明らかに既に有差の差が認められる。また次の第 3 表に示せられる AUC から実施例 1 と実施例 6 では約 1.4 倍の

差が認められる。この差は調査部の颗粒の有無によりもたらされるものであり、これは調査部が調査内において CoQ_{10} の吸収を促進する作用がある結果と考えられる。

第 3 表

血中濃度曲線下面積 (AUC)

実施例 1	1.22.2
実施例 6	1.73.4
実施例 7	1.71.7
比較例 1	8.2.8
実施例 8	1.13.2
対 照 1	1.9.5
対 照 2	4.9.8

＊調査部の簡単な説明

調査部はグローベンタス・マークⅢ カプセル被覆機を使用しシームレスミニカプセルを製造する装置である。

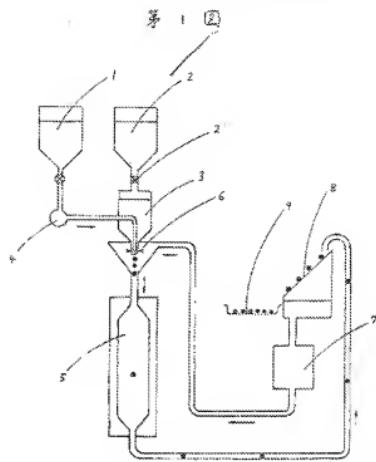
1 … 対照液 (液体) 。

2 … ピラチン溶液。 3 … 自由調節弁。

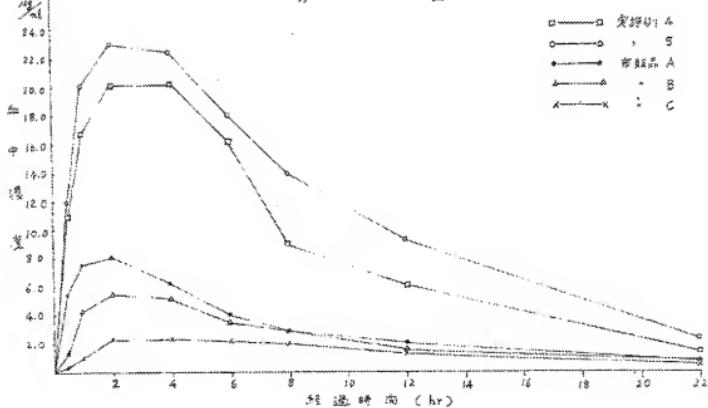
- 3…セタラン導管、 4…駆動ポンプ、
 5…冷却液、 6…ドリル
 7…冷却装置、 伊過器及びポンプ。
 8…瓶、 9…カブセル受器
 第2回は実験例4及び5を男子に投与後のク
 ロラムフェニコールバルミテートの血中濃度経
 過を示すグラフである。

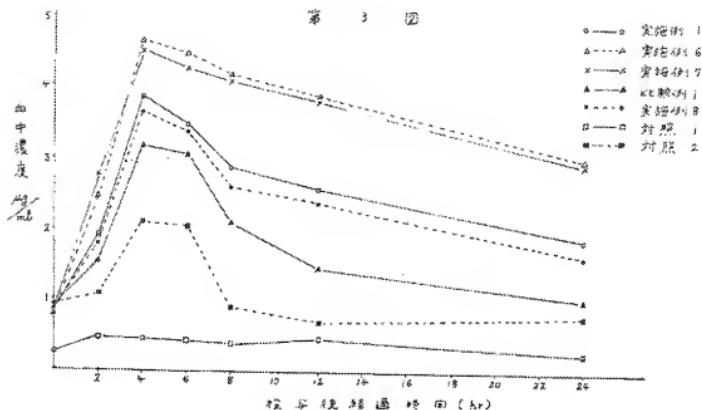
第3回は実験例1, 6, 7, 8、比較例1及び对照例1, 2をピーカル夫に投与したとの
 CIQ₁₀の血中濃度の経過を示すグラフである。

代入弁搭士導正様



第2回





第1頁の続き

手続補正書(自覚)

②発明者 辻野拓一

昭和56年1月15日

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

特許庁検査課

事件の提出

附相55年特許願第146362号

上発明の名称

吸収改善剤

主補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都渋谷区恵比寿2-14-2

フロイント産業株式会社

年代別入 章16年

東京都中央区中央2-2-11

(フクダ) 登記七 錦 正 路

電話 03-381-0496

主補正の内容

別細旨の「発明の詳細を説明」

6. 指正の内容

- (1) 明細書第1頁第2行目の「母である、」を
「母であり、スクアレン及びスクアランも使用
される」と補正する。
- (2) 同様22頁第1行目の「250g」を
「250mg」と補正する。

手続補正書(自発)

昭和57年6月20日

特許庁長官 請

1. 事件の表示

昭和57年6月20日特許願第146362号

2. 発明の名稱 電子改容装置

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都新宿区高田馬場2-14-2

フロイント座談株式会社

4. 代理人 甲169

東京都中野区中央3-7-14

(7233) 外國士 堀 正雄

電話 03-3811-0476

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細を説明」

6. 指正の内容

(1) 明細書第2頁第1行目の

- 「(A)(D)が大きく水に難溶の...」を
「(A)(D)が大きく更にリンパ管によく吸収され
水に難溶の...」と補正する。

(2) 明細書第2頁第2行目の

- 「著しく弱める点にある。」を
「著しく弱める点にある。なか、リンパ管への
吸収は消化管からリンパ管に移行して行われる
と考えられている。強制がリンパ管に移行する
と途中で吸収しきるものと残り、門脈を経由して
肝臓に送られることがないので肝臓での代謝を
受けることがなく有利である。」と補正する。

(3) 明細書第2頁第3行目の

- 「...強制が良く吸収される...」を
「...強制が消化管から血中並びにリンパ管
に良く吸収される...」と補正する。